

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑭ 公開特許公報(A)

昭60-84225

⑮ Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 31/725

識別記号

ABL

庁内整理番号

6664-4C

⑯ 公開 昭和60年(1985)5月13日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑰ 発明の名称 点眼剤

⑱ 特 願 昭58-194699

⑲ 出 願 昭58(1983)10月17日

⑳ 発 明 者	清 水	裕 子	東京都新宿区若葉1の22の311
㉑ 発 明 者	武 智	和 男	大東市川中新町25の308
㉒ 発 明 者	長 谷 川	栄 一	枚方市星ヶ丘2の12の15
㉓ 発 明 者	西 田	正 行	大阪府三島郡島本町青葉3丁目2-6-304
㉔ 出 願 人	清 水	裕 子	東京都新宿区若葉1の22の311
㉕ 出 願 人	株式会社ミドリ十字		大阪市東区今橋1丁目15番地の1
㉖ 代 理 人	弁理士 高 島	一	

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

点眼剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) 分子量が20万～300万の高分子ヒアルロン酸非毒性塩を含む点眼剤。

(2) 高分子ヒアルロン酸非毒性塩の濃度が0.01～10mg/mlである特許請求の範囲第(1)項記載の点眼剤。

(3) タンパク質混入率が1重量%以下である高分子ヒアルロン酸非毒性塩を使用することを特徴とする特許請求の範囲第(1)項または第(2)項記載の点眼剤。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、20万～300万の高分子ヒアルロン酸非毒性塩（以下、単に高分子ヒアルロン酸非毒性塩ともいう）を含む点眼剤に関する。

ヒアルロン酸非毒性塩は眼の硝子体、関節液、関節腔には特に高濃度に含有されているほか、その他の組織中にも普遍的に存在している生体成分で

ある。このものの生体内での存在位置としては組織構造の維持、機械的刺激に対する緩衝作用（皮膚の弾力性、関節における潤滑性）等があげられる。更に近年細胞表面にヒアルロン酸非毒性塩に対する結合部位の存在が明らかにされてきており、ヒアルロン酸非毒性塩が生体内での細胞の代謝に何らかの影響を示すことが示唆されている。

ヒアルロン酸非毒性塩の用途としては、関節炎、関節炎治療薬としての開発が行われており、スエーデン、フィンランド、ノルウェー、フランス、イギリス、日本において、その使用が許可されている。

本発明は高分子ヒアルロン酸非毒性塩を含む点眼剤である。

後記実験例から明らかなように、高分子ヒアルロン酸非毒性塩は非ニュートン流体のパターンを示し、流動していない場合には高粘性物質としての挙動を示すものである。而して、高分子ヒアルロン酸非毒性塩を点眼した場合、閉眼時は、角膜、結膜表面上に高粘性物質として留まり、開眼時

には速やかに流動し、角膜と結膜の摩擦を少なくして、角膜と結膜を保護する作用を示す。

従って、高分子ヒアルロン酸非毒性塩は、涙液減少症、角膜炎等の眼疾患に際して、瞬目時、角膜との摩擦により角膜表皮の脱落が起こったり、潰瘍の治療が遅延することに対して、角膜と結膜の摩擦を少なくし、角膜を保護する作用を有する、さらに高分子ヒアルロン酸非毒性塩は保水性を有するものであるところから、角膜表面が乾燥するのを防止し、角膜表皮の脱落を阻止し、角膜炎の回復を早める作用を有するものである。

高分子ヒアルロン酸非毒性塩の製造法としては、特開昭58-37001号、58-57319号、58-84801号明細書等にその記載がある。

本発明で使用される高分子ヒアルロン酸非毒性塩における塩は、生理的に受け入れられるものであればよく、例えばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩など）が例示される。また、高分子ヒ

アルロン酸非毒性塩は、高純度のものが好適であり、好ましくは高分子ヒアルロン酸非毒性塩に対する蛋白質混入率が1%以下のものが使用される。

本発明の点眼剤は、通常、高分子ヒアルロン酸非毒性塩を水（滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤等）、非水性溶剤（一般に非水性注射剤）で希釈することによって製剤化される。もちろん、通常の点眼剤の製造時に配合される添加剤、さらには他の薬物（たとえば、ペニシリン、ストレプトマイシン等の抗生物質等）を配合してもよい。

当該点眼剤における高分子ヒアルロン酸非毒性塩の配合量は、通常0.01~10mg/ml程度である。

本発明点眼剤は、通常結膜袋内に直接点眼される。本発明点眼剤における高分子ヒアルロン酸非毒性塩の点眼量は、疾患の種類、その症状、年齢などによって、適宜当業者が選択すればよい。

実験例1（高分子ヒアルロン酸非毒性塩の非ニュートン流体性を示す実験）

検体として高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩を用いた。

高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩の粘度をウェルズ・ブルックフィールドマイクロビスコメーターRV7を使用して測定した。また対照としてヒアルロン酸と同じくムコ多糖類の一種であるコンドロイチン硫酸（10%および5%）の粘度も測定した。コーン・プレートはCP-42とCP-52を使用し、測定温度は25℃とした。その結果は第1図および第2図に示した通りである。第1図（コーン・プレートはCP-52を使用、濃度：10mg/ml）は、各種分子量の高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩のずり速度と、ずり応力の関係を示しているが、いずれの分子量のヒアルロン酸ナトリウム塩も典型的な非ニュートン流体のパターンを示している。このことは高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩が流動していない場合は高粘性物質としての挙動を示すが、流動している時は粘性の低い物質としての挙動を示すことを意味している。ただヒアルロン酸ナトリウム塩でも、より

高分子のものの方がより非ニュートン流体としての特性が強いことがわかる。また、第2図（コーン・プレートはCP-42を使用）に示すように高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩は非ニュートン流体の特性を示すのに対して、コンドロイチン硫酸はずり速度とずり応力とがほぼ比例関係にあり、ニュートン流体としての挙動を示すことがわかる。

実験例2（高分子ヒアルロン酸非毒性塩の毒性）：

検体として高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩を用いた。

マウス、ラット各群10匹での高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩の急性毒性試験（LD50）を行い、その結果を第1表に示した。ここで使用した高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩は分子量160万で、高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩に対する蛋白質混入率は0.5重量%であった。投与に当たっては高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩が結晶であるため5mg/mlに生理食塩水に溶解したものを

特開昭60-84225(3)

を用いた。第1表から明らかなように高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩は極めて毒性の低いものである。

第1表 LD50 (mg/ml)

	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
腹腔	500 <	500 <	500 <	500 <
皮下	500 <	500 <	500 <	500 <

## 実験例3 (点眼毒性)

分子量約160万の高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩(高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩に対する蛋白質混入率0.5重量%)を生理食塩水にて2 mg/mlに溶解したものを検体とし、白色家兎を用いてDracize法に従って試験を行った。対照薬剤として生理食塩水を用いた。その結果高分子ヒアル

ロン酸ナトリウム塩含有点眼剤の毒性は生理食塩水群と同程度であった。

## 製剤例1

次の組成より成る点眼剤を常套手段によって調製した。

高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩

(分子量160万) 2 g

塩化ナトリウム 8.2 g

リン酸一ナトリウム・2水塩 0.09 g

リン酸二ナトリウム・12水塩 1.11 g

ペニシリンG 50,000単位

硫酸ストレプトマイシン 50 mg

以上の組成物を蒸留水で全量を1,000mlとした。

## 製剤例2

次の組成より成る点眼剤を常套手段によって調製した。

高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩

(分子量50万) 10 g

塩化ナトリウム 8.5 g

ペニシリンG 100,000単位

以上の組成物を蒸留水で全量を1,000mlとした(当該点眼剤のpHは6.5~8である)。

## 5. 図面の簡単な説明

第1図は、各種分子量の高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩のすり速度とすり応力との関係を示す図であり、第2図はコンドロイチン硫酸を対照とした場合の高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩のすり速度とすり応力との関係を示す図である。

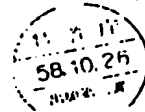
1. 分子量220万の高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩
2. 分子量120万の高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩
3. 分子量70万の高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩
4. 分子量70万の高分子ヒアルロン酸ナトリウム塩の1%生理食塩水溶液
5. 10%コンドロイチン硫酸生理食塩水溶液
6. 5%コンドロイチン硫酸生理食塩水溶液

手続補正書(自発)

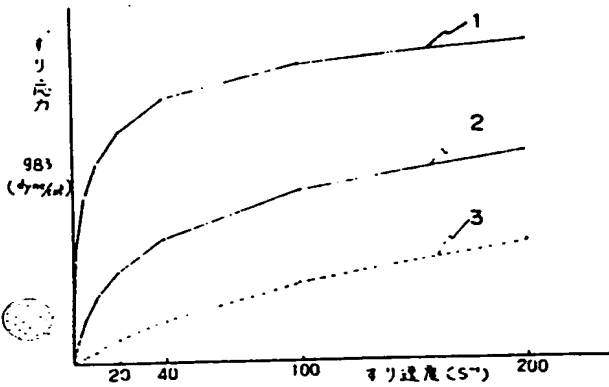
昭和58年10月25日

特許庁長官 殿

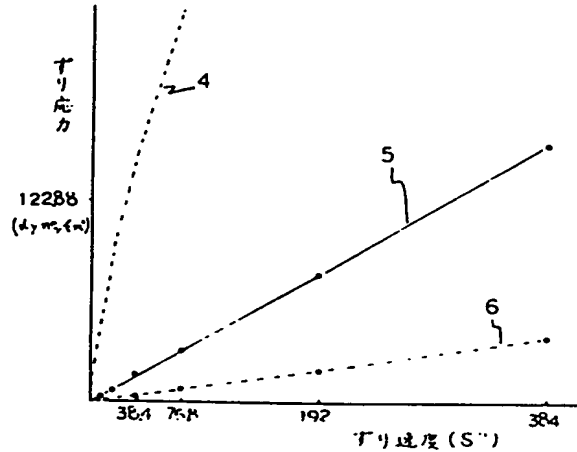
1. 事件の表示 昭和58年10月17日発出の特許出願  
~~昭和58年特許第1111号~~
2. 発明の名称  
点眼剤
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
氏名(名称) 清水祐子、株式会社ミドリ十字
4. 代理人  
の541  
住 所 大阪市東区平野町4-1153番地3  
ニューライフ平野町406号  
電話(06)227-1156  
高島国際特許事務所  
氏 名 弁理士(8079) 高 島
5. 補正命令の日付
6. 補正により増加する発明の数
7. 補正の対象  
図 面
8. 補正の内容  
別紙のとおり



第1図



第2図



手続補正書 (自発)

昭和58年12月22日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示  
昭和58年特許第194699号
2. 発明の名称  
点眼剤
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
氏名(名称) 清水 裕子  
株式会社 ミドリ十字
4. 代理人  
〒541  
住 所 大阪市東区平野町4丁目53番地3  
ニューライフ平野町 406号  
電話 (06) 227-1156  
高島国際特許事務所  
氏 名 弁理士 (8079) 高 島
5. 補正命令の日付
6. 補正により増加する発明の数
7. 補正の対象  
明細書の「特許請求の範囲」の欄、及び  
「発明の詳細な説明」の欄
8. 補正の内容

(1) 明細書第1頁の「特許請求の範囲」全文を別紙のとおりに訂正する。  
 (2) 同書第7頁、第4行の「 $\log / \text{ml}$ 」を「 $\log / \text{kg}$ 」に訂正する。

Best Available Copy

(別紙)

特許請求の範囲

(1) 分子量が20万～300万の高分子ヒアルロン酸非毒性塩を含む点眼剤。

(2) 高分子ヒアルロン酸非毒性塩の濃度が0.01～10mg/mlである特許請求の範囲第(1)項記載の点眼剤。

(3) タンパク質混入率が1重量%以下である高分子ヒアルロン酸非毒性塩を使用することを特徴とする特許請求の範囲第(1)項または第(2)項記載の点眼剤。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**